

ного покрытия и урожайности при использовании фото точек (photo point method) / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2013. – № 3. – С. 74–80.

15. Бузук, Г. Н. Уровни точности учета проективного покрытия при использовании линий точек (line point method) и линий пересечения (line intercept method) / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2013. – № 4. – С. 12–17.

16. Бузук, Г. Н. Уровни точности определения проективного покрытия при помощи радиальных линий пересечения и

радиальных линий точек / Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2015. – № 2. – С. 22–25.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64-81-78,
Бузук Г. Н.

Поступила 22.03.2019 г.

Е. Д. Сокол, Н. В. Корожан

**ВЛИЯНИЕ ЦВЕТКОВ МАРГАРИТКИ МНОГОЛЕТНЕЙ НА ТЕЧЕНИЕ
АНАФИЛАКТОИДНОЙ РЕАКЦИИ, ИНИЦИИРУЕМОЙ СОЕДИНЕНИЕМ 48/80**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Объектом исследования являлся чай из цветков маргаритки многолетней, приготовленный в соотношении сырья и воды $P\ 1,5:100$. Исследуемая лекарственная форма содержала в минимальной вводимой дозе (100 мг/кг) $52,1 \pm 28,2\text{ мг/кг}$ полисахаридов, $20,4 \pm 0,8\text{ мг/кг}$ флавоноидов и $1,1 \pm 0,1\text{ мг/кг}$ сапонинов.

На модели анафилактической реакции, инициируемой соединением 48/80, установлено, что в дозах 100 , 200 и 400 мг/кг чай из цветков маргаритки многолетней значительно ухудшает течение анафилактической реакции, повышая летальность. Выраженность данного эффекта носила дозозависимый характер. Индекс по Weigle в исследуемых группах составил $3,0\text{--}4,0$ и был значительно выше индекса группы «плацебо».

В диапазоне исследуемых доз чай из цветков маргаритки многолетней обладал выраженным седативным эффектом.

Ключевые слова: цветки маргаритки многолетней, соединение 48/80, чай.

ВВЕДЕНИЕ

Маргаритка многолетняя (*Bellis perennis* L.) является широко культивируемым, легко дичающим видом на территории Республики Беларусь. Растение склонно образовывать многочисленные популяции, устойчивые к частому выкашиванию, что делает данное растение удобным для заготовки [1].

В настоящее время установлено, что цветки маргаритки многолетней обладают широким спектром фармакологической активности. В частности, в гомеопатических концентрациях (C30) в сочетании с цветками арники горной этот вид лекарственного растительного сырья в клинических исследованиях доказал свою эффективность как

противовоспалительное средство [2].

В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что экстракт из цветков маргаритки многолетней является индуктором транслокации GLUT4 и способен снижать уровень глюкозы в крови, а также обладает антипролиферативной активностью в отношении клеток карциномы пищеварительного тракта человека HSC-2, HSC-4 и MKN-45 [3, 4]. Для водных извлечений из цветков маргаритки многолетней в тесте «открытое поле» описана выраженная анксиолитическая активность, которая не выявлена для спиртовых извлечений данного вида лекарственного растительного сырья [5, 6].

Основными компонентами цветков маргаритки многолетней принято считать

тритерпеновые сапонины и флавоноиды – производные апигенина. Также отмечено высокое содержание полисахаридов (до 10 %) [2, 7].

Ввиду наличия производных апигенина, для которых описана выраженная противоаллергическая активность [8, 9], можно предположить, что лекарственные формы из цветков маргаритки многолетней могут оказывать подобный вид фармакологического действия.

Цель – изучить влияние цветков маргаритки многолетней на течение анафилактической реакции, инициируемой соединением 48/80.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся чай из цветков маргаритки многолетней. Лекарственное растительное сырье было заготовлено в 2018 году в Барановичском районе Брестской области и подвергнуто естественной сушке.

Чай из цветков маргаритки многолетней получали, используя сырье, измельченное до размера частиц 1 мм, в соотношении сырья и воды P 1,5:100. Время настаивания при комнатной температуре составляло 15 минут.

В полученном чае определяли содержание (мг/кг) основных групп биологически активных веществ – флавоноидов, сапонинов и полисахаридов.

Содержание флавоноидов определяли спектрометрически в пересчете на апигенин [10].

Определение сапонинов проводили с использованием методики, изложенной в частной статье «Синюхи корневища с корнями», полисахаридов – как описано в частной статье «Подорожника большого листья» Государственной фармакопеи Республики Беларусь [11].

Для получения исследуемых доз (100, 200 и 400 мг/кг) для внутрижелудочного введения животным в объеме 0,1 мл полученный чай упаривали и сухой остаток растворяли в необходимом объеме воды P .

Выбор доз осуществляли, исходя из литературных данных о противоаллергической активности других видов растений и доз цветков маргаритки многолетней, используемой в других исследованиях [2, 6, 12].

Изучение противоаллергической активности *in vivo* проводили на модели системной анафилактической реакции, инициируемой соединением 48/80 на беспородных мышках-самцах массой 25–35 г [12]. Животные были получены из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская область, Всеволожский район). Животные содержались в виварии УО «ВГМУ» в соответствии с установленными требованиями [13, 14]. В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными [15–17].

Опытных животных делили на четыре группы, по 10 особей в каждой. Группе «плацебо» внутрижелудочно вводили воду P за час до моделирования анафилактической реакции. Три исследуемые группы животных получали 400, 200 и 100 мг/кг чая из цветков маргаритки многолетней соответственно. Через час после введения воды P или исследуемого чая животным инъекционно вводили 15 мг/кг раствора соединения 48/80. Интенсивность анафилактической реакции выражали в индексах по Weigle [18].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «Statistica Advanced 10.0». Для сравнения результатов использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чай из цветков маргаритки многолетней содержал полисахариды, флавоноиды и сапонины. Содержание данных групп биологически активных веществ в минимальной вводимой мышам дозе чая (100 мг/кг) приведено в таблице.

Из приведенных данных видно, что в полученной лекарственной форме преобладают полисахариды и флавоноиды. Тем не менее, необходимо отметить, что са-

Таблица. – Содержание биологически активных веществ (мг/кг) в минимальной вводимой дозе (100 мг/кг) чая цветков маргаритки многолетней

Биологически активные вещества	Содержание в дозе 100 мг/кг, мг/кг
Полисахариды	52,1 ± 28,2
Флавоноиды	20,4 ± 0,8
Сапонины	1,1 ± 0,1

понины, содержание которых составляет $1,1 \pm 0,1$ мг/кг, являются высоко активными соединениями с высокой биодоступностью, и данной дозы указанной группы биологически активных веществ также может быть достаточно для проявления фармакологической активности [19, 20].

При изучении фармакологической активности было отмечено, что у группы

«плацебо» после введения соединения 48/80 животные либо погибали в течение первых 10-15 минут, либо находилось в состоянии сильной анафилактической реакции, видимые проявления которой (снижение двигательной активности, учащенное сердцебиение, одышка, судороги) длились не менее 30 минут. Индекс по Weigle в данном случае составил 2,7 (рисунок).

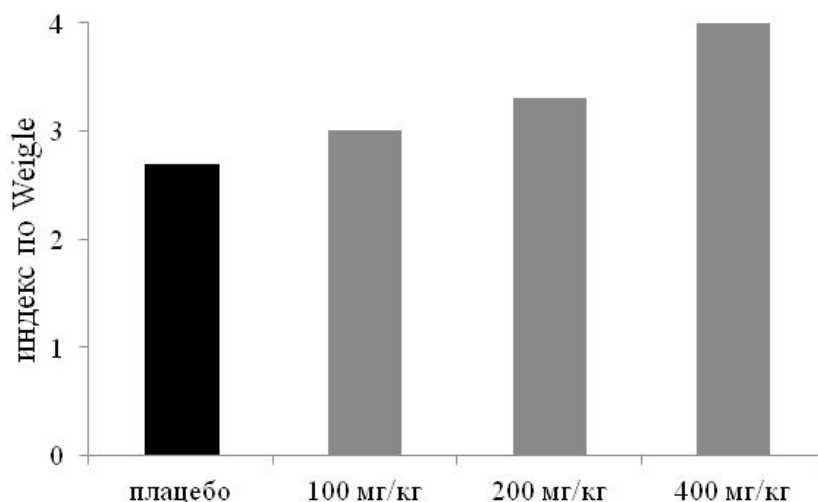


Рисунок. – Индекс по Weigle чая из цветков маргаритки многолетней и воды Р («плацебо»)

В группе животных, получавших чай из цветков маргаритки многолетней в дозе 100 мг/кг, отмечались снижение двигательной активности и повышение сонливости животных спустя 5–7 минут после внутрижелудочного введения, которые не изменялось в течение всего часа до введения соединения 48/80. После инъекционного введения соединения 48/80 в течение 25 минут погибло 5 животных. Одно животное не реагировало на введение, двое испытывали анафилактическую реакцию в течение 10–15 минут, двое – в течение 30–40 минут. Индекс по Weigle в данной группе составил 3,0.

В группе животных, получавших чай из цветков маргаритки многолетней в дозе 200 мг/кг, отмечалась схожая реакция животных на внутрижелудочное введение лекарственного средства. После инъекционного введения соединения 48/80 в течение 35 минут погибло 5 животных, у двух была отмечена умеренная анафилактическая реакция длительностью 10–15 минут, у трех – сильная анафилактическая реакция в течение 30–45 минут. Индекс по Weigle составил 3,3.

В группе животных, получавших чай из цветков маргаритки многолетней в дозе 400 мг/кг, был отмечен сильный седативный эффект, характеризующийся выраженной сонливостью животных спустя несколько минут после внутрижелудочного введения и спокойным поведением животных в руках исследователя, в том числе открытых, спустя час после введения лекарственного средства. У всех животных после введения соединения 48/80 была отмечена выраженная анафилактическая реакция, сопровождающаяся сильными судорогами и учащенным дыханием. Все животные погибли от анафилактической реакции в течение 10–40 минут. Индекс по Weigle составил 4,0, т.е. максимально возможный.

Во всех случаях индексы по Weigle исследуемых групп были статистически значимо выше индекса в группе «плацебо» ($p < 0,05$).

Можно предположить, что полученные результаты обусловлены содержанием сапонинов в лекарственной форме, так как для указанной группы биологически активных веществ описана выраженная

иммуностимулирующая активность и способность повышать проницаемость мембран [21].

Таким образом, чай из цветков маргаритки многолетней в исследуемых дозах усиливает действие соединения 48/80 и оказывает выраженное проанафилактическое действие, усугубляя течение анафилактической реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено влияние чая из цветков маргаритки многолетней на течение анафилактической реакции, инициируемой соединением 48/80. Установлено, что лекарственная форма, содержащая полисахариды, флавоноиды и сапонины, значительно усугубляет течение анафилактической реакции. Вместе с тем, чай из цветков маргаритки многолетней в диапазоне исследуемых доз обладал выраженным седативным эффектом.

Исходя из полученных данных, чай из цветков маргаритки многолетней не рекомендован к применению у людей, страдающих аллергическими заболеваниями, однако может быть интересен для последующего фармакологического изучения в качестве седативного средства.

SUMMARY

E. D. Sokal, N. V. Karazhan
THE EFFECT OF BELLIS PERENNIS
FLOWERS ON THE COURSE OF
ANAPHYLACTOID REACTION
INITIATED BY THE COMPOUND 48/80

The object of the study was the tea made from *Bellis perennis* flowers prepared in a ratio of raw material and water P 1.5: 100. The studied dosage form contained in a minimum administered dose (100 mg/kg) $52,1 \pm 28,2$ mg/kg of polysaccharides, $20,4 \pm 0,8$ mg/kg of flavonoids and $1,1 \pm 0,1$ mg/kg of saponins.

It was established on the model of an anaphylactoid reaction initiated by the compound 48/80 that the tea made from *Bellis perennis* flowers at doses 100, 200 and 400 mg/kg significantly worsens the course of the anaphylactoid reaction increasing mortality. The intensity of this effect was dose-dependent. The Weigle index in the studied groups was 3,0–4,0 and was significantly higher than the “placebo” group index.

The tea made from *Bellis perennis* flowers had a pronounced sedative effect in the range of the doses studied.

Keywords: *Bellis perennis* flowers, compound 48/80, tea.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астровые Маргаритка многолетняя – Asteraceae *Bellis perennis* L. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://hbc.bas-net.by/plantae/rus/plantinfo.php?kodnazv=586&aaafamilia=eNortKwUjrw8dOHd49-P1WyBlwwQC8I4g,,&genus=eNortjI0sFI68-DD4wcfXnx69UDJGlwwWdQKuw,,&species=eNortjI0tFJ68_bd43evn356-_-kjVcMGoxDA4,&aut_sp=&intrasp=&type=vyr. – Дата доступа: 30.04.2019.
2. Al-Snafi, A. E. The pharmacological importance of *Bellis perennis*-a review / A. E. Al-Snafi // International Journal of Phytotherapy. – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 63–69.
3. Insulin Mimetic Properties of Extracts Prepared from *Bellis perennis* / R. Haselgrübler [et al.] // Molecules. – 2018. – Vol. 23. – № 10. – P. 2605–2620.
4. Acylated oleanane-type triterpene saponins from the flowers of *Bellis perennis* show anti-proliferative activities against human digestive tract carcinoma cell lines / K. Ninomiya [et al.] // J. Nat Med. – 2016. – Vol. 70. – № 3. – P. 435–451.
5. Marques, T. H. C. *In vitro* evaluation of antioxidant, anxiolytic and antidepressant-like effects of the *Bellis perennis* extract / T. H. C. Marques, C. H. S. de Melo, R. M. de Freitas // Brazilian Journal of Pharmacognosy. – 2012. – Vol. 22. – № 5. – P. 1044–1052.
6. Effects of common daisy (*Bellis perennis* L.) aqueous extracts on anxiety-like behaviour and spatial memory performance in Wistar albino rats / F. Pehlivan Karakaş Haselgrübler [et al.] // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2011. – Vol. 5. – № 11. – P. 1378–1388.
7. Dakhym, I. Polysaccharides in *Bellis perennis* L. / I. Dakhym, S. Marchyshyn // Plants in Pharmacy and Nutrition: 2nd International Young Scientists Symposium, Poland, 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/308901158> Polysaccharides in *Bellis perennis* L. – Дата доступа: 30.04.2019.
8. Apigenin inhibits allergen-induced airway inflammation and switches immune response in a murine model of asthma / R. R. Li

[et al.] // Immunopharmacol Immunotoxicol. – 2010. – Vol. 32. – № 2. – P. 364–370.

9. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils / T. Hirano [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 134. – № 2. – P. 135–140.

10. Спектрофотометрический метод определения содержания флавоноидов в траве *Veronica Chamaedrys* (Scrophulariaceae) / Т. С. Шестакова [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 1 (41). – С. 127–130.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С. И. Марченко. – Молодечно: Тип. «Победа», 2016. – 1368 с.

12. Horiuchi, M. Anti-inflammatory and antiallergic activity of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff / M. Horiuchi, Y. Seyama // Journal of Health Science. – 2006. – Vol. 52. – № 6. – P. 711–717.

13. Об утверждении Санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: постановление Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь, 31 октября 2006, № 131.

14. Юденко, О. А. Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Витебского государственного медицинского университета и мерах по реализации требований биомедицинской этики / О. А. Юденко, Т. В. Буйнова. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 36 с.

15. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasbourg,

Council of Europe. – 18.03.1986. – 51 p.

16. Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes. – 24.11.1986.

17. Надлежащая лабораторная практика: Технический кодекс установившейся практики (ТКП) 125-2008 (02040): постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 28 мар. 2008 г., № 56 // Эталон – Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2008.

18. Противоаллергические свойства этил-3-(8-фтор-2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-5-ил)-пропионата дигидрохлорида / А. В. Иващенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 3. – С. 28–30.

19. Balanitin-6 and -7: Diosgenyl saponins isolated from *Balanites aegyptiaca* Del. display significant anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo* / C. Gnoula [et al.] // International Journal Of Oncology. – 2008. – № 32. – P. 5–15.

20. PE, a new sulfated saponin from sea cucumber, exhibits anti-angiogenic and anti-tumor activities *in vitro* and *in vivo* / F. Tian [et al.] // Cancer Biology & Therapy. – 2005. – Vol. 4. – № 8. – P. 874–882.

21. The biological action of saponins in animal systems: a review / G. Francis [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2002. – № 88. – P. 587–605.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
декан фармацевтического факультета,
тел. раб.: 8 (0212) 60 14 05,
Корожан Н.В.

Поступила 10.05.2019 г.